

PCT/JP 2004/003488

16. 3. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

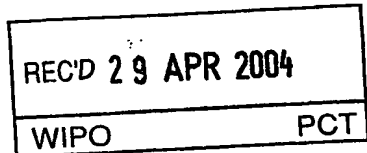
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 3 年   3 月 1 7 日  
Date of Application:

出 願 番 号      特 願 2 0 0 3 - 0 7 2 8 5 5  
Application Number:  
[ST. 10/C]:      [ J P 2 0 0 3 - 0 7 2 8 5 5 ]

出      願      人      武 田 薬 品 工 業 株 式 会 社  
Applicant(s):

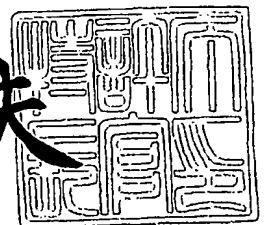


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年   4 月 1 4 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号   出証特 2 0 0 4 - 3 0 3 1 2 2 1

【書類名】 特許願  
【整理番号】 B03078  
【提出日】 平成15年 3月17日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/00  
A61K 9/28  
A61K 9/22

## 【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県姫路市市之郷町 2 丁目 2 6

【氏名】 柳井 薫雄

## 【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市中京区河原町通二条上る清水町 3 4 1 - 1  
1 - 1 1 0 9

【氏名】 山本 一路

## 【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100114041

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

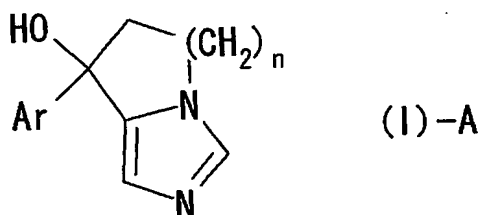
【書類名】 明細書

【発明の名称】 放出制御組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式:

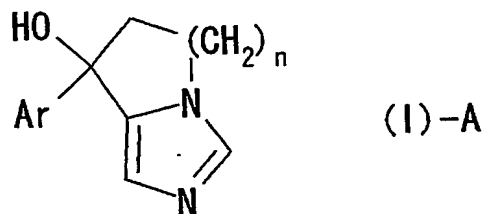
【化 1】



(式中、 $n$ は1ないし3の整数を示し、 $Ar$ は置換基を有していてもよい芳香環を示す。)で表される化合物もしくはその塩である生理活性物質と、親水性高分子とを含有する経口投与用放出制御組成物。

【請求項 2】 式:

【化 2】



(式中、 $n$ は1ないし3の整数を示し、 $Ar$ は置換基を有していてもよい芳香環を示す。)で表される化合物もしくはその塩である生理活性物質を含有する核を、高分子を含有する被覆層で被覆してなる経口投与用放出制御組成物。

【請求項 3】 日本薬局方崩壊試験の第1液に対する生理活性物質の溶解度(37℃)が0.1mg/mL以上である、請求項1または2記載の放出制御組成物。

【請求項 4】 以下の溶出特性を有することを特徴とする請求項1記載の放出制御組成物:

1) 日本薬局方崩壊試験の第1液900mLを用いた日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法、パドルの回転数50rpm、37℃)において、試験開始15分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が40%未満である、お

よび

2) 日本薬局方崩壊試験の第2液900mLを用いた日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法、パドルの回転数50rpm、37℃)において、試験開始24時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が40%以上である。

【請求項5】 以下の溶出特性を有することを特徴とする請求項2記載の放出制御組成物：

1) 日本薬局方崩壊試験の第1液900mLを用いた日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法、パドルの回転数50rpm、37℃)において、試験開始15分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が10%未満である、および

2) 日本薬局方崩壊試験の第2液900mLを用いた日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法、パドルの回転数50rpm、37℃)において、試験開始24時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が40%以上である。

【請求項6】 被覆層の非存在下における生理活性物質の放出性が速放性である、請求項2記載の放出制御組成物。

【請求項7】 核が親水性高分子をさらに含んでなる徐放性マトリックスである、請求項2記載の放出制御組成物。

【請求項8】 親水性高分子の含有量が約3～約95重量%である、請求項1または7記載の放出制御組成物。

【請求項9】 被覆層中の高分子がpH依存型または溶解遅延型の水溶解性を示す、請求項2記載の放出制御組成物。

【請求項10】 被覆層中の高分子が水不溶性または水難溶性である、請求項2記載の放出制御組成物。

【請求項11】 請求項1または2記載の放出制御組成物を、該放出制御組成物に含有される生理活性物質と同一もしくは異なる生理活性物質を含有し、且つ該生理活性物質の放出性が速放性である被覆層で被覆してなる放出制御組成物。

【請求項12】 生理活性物質がステロイドC<sub>17,20</sub>リアーゼ阻害物質である請求項1または2記載の放出制御組成物。

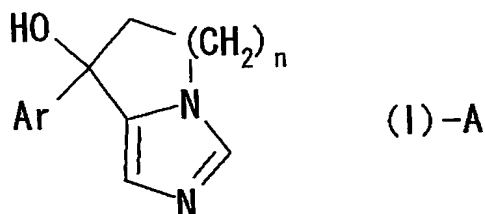
【請求項 13】 前立腺癌または乳癌の予防または治療用である請求項 12 記載の放出制御組成物。

【請求項 14】 請求項 1 または 2 記載の放出制御組成物と、該放出制御組成物とは生理活性物質の放出速度が異なる 1 種以上の他の放出制御組成物とを組み合わせてなる組成物。

【請求項 15】 他の放出制御組成物が、日本薬局方崩壊試験の第 1 液に対する溶解度 (37℃) が 0.1 mg/mL 以上である生理活性物質を含有する、請求項 14 記載の組成物。

【請求項 16】 他の放出制御組成物中の生理活性物質が、式：

【化 3】



(式中、n は 1 ないし 3 の整数を示し、Ar は置換基を有していてもよい芳香環を示す。) で表される化合物もしくはその塩である、請求項 15 記載の組成物。

【請求項 17】 以下の溶出特性を有することを特徴とする請求項 16 記載の組成物：

1) 日本薬局方崩壊試験の第 1 液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第 2 法 (パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37℃) において、試験開始 15 分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が 10% 未満である、および

2) 日本薬局方崩壊試験の第 2 液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第 2 法 (パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37℃) において、試験開始 24 時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が 20% 以上である。

【請求項 18】 他の放出制御組成物中の生理活性物質の放出性が速放性である、請求項 14 記載の組成物。

【請求項 19】 他の放出制御組成物が、生理活性物質を含有する核を、pH 依存型または溶解遅延型の水溶解性を示す高分子を含有する被覆層で被覆して

なることを特徴とする、請求項 14 記載の組成物。

【請求項 20】 請求項 1 または 2 記載の放出制御組成物中の生理活性物質がステロイド C<sub>17,20</sub> リアーゼ阻害物質である請求項 14 記載の組成物。

【請求項 21】 前立腺癌または乳癌の予防または治療用である請求項 20 記載の組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は放出制御組成物に関する。より詳細には、本発明は、酸性条件下で高い水溶解性を示すステロイド C<sub>17,20</sub> リアーゼ阻害物質と親水性高分子とを含有する経口投与用放出制御組成物、あるいは該ステロイド C<sub>17,20</sub> リアーゼ阻害物質を含有する核を、高分子を含有する被覆層で被覆してなる経口投与用放出制御組成物に関する。

##### 【0002】

#### 【従来の技術】

錠剤、カプセル剤、顆粒剤などの経口投与製剤は、服用が容易であり、注射剤等と比較して安全であることから、医療現場で最も高頻度に使用される投与剤形である。近年、患者の QOL 向上や省力的かつ経済的な医療の提供を目的として、1 日 1～2 回の投与で薬効が長時間持続する徐放性の経口投与製剤が開発されてきている。

##### 【0003】

酸性条件下で水溶解性の高い薬物は、通常の速放性製剤では胃内で速やかに溶出して吸収されるため、有効血中濃度の持続時間が短く、また、投与後初期の血中薬物濃度の急な立ち上がりのために毒性を発現するなどの問題がある。したがって、特に胃内での徐放性もしくは非放出性が付与された放出制御製剤の開発が強く望まれる。しかしながら、薬物によっては、インビボにおいて、インビトロでの溶出試験から期待されるような血中薬物動態が示さない場合も多く、未だ有効な経口投与用放出制御製剤が得られていない薬物も多数存在するのが現状である。

【0004】

【特許文献1】

国際公開第02/40484号パンフレット

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、酸性条件下で高い水溶解性を示すステロイドC<sub>17,20</sub>リアーゼ阻害物質を生理活性物質として含有し、該生理活性物質の有効血中濃度の持続性が顕著に改善された経口投与用放出制御組成物を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】

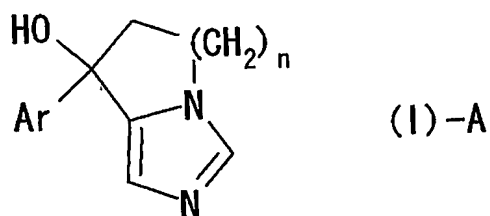
本発明者らは、上記の目的を達成すべく鋭意検討を重ねた結果、ステロイドC<sub>17,20</sub>リアーゼ阻害物質を親水性高分子からなるマトリックス基剤中に包含させるか、該生理活性物質を含有する核を、高分子を含有する被覆層でコーティングすることにより、速放性製剤に比べて最高血中濃度が顕著に低下し、その後の長時間にわたる持続的な薬物放出が実現され得ることを見出した。さらに、ステロイドC<sub>17,20</sub>リアーゼ阻害物質と親水性高分子とを含有する徐放性マトリックスを核として、これを高分子を含有する被覆層でコーティングしたり、あるいは、異なるpH依存型水溶解性を示す高分子をそれぞれ被覆層に用いて混合顆粒剤とすることにより、有効血中濃度の持続性をさらに改善することに成功した。本発明者らは、これらの知見に基づいてさらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

【0007】

すなわち、本発明は、

(1) 式:

【化4】

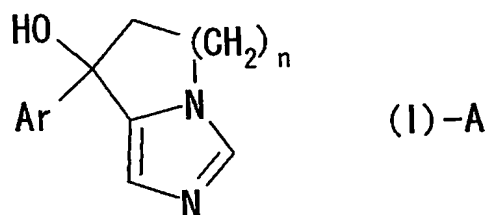




(式中、 $n$  は 1 ないし 3 の整数を示し、 $Ar$  は置換基を有していてもよい芳香環を示す。) で表される化合物もしくはその塩である生理活性物質と、親水性高分子とを含有する経口投与用放出制御組成物；

(2) 式：

【化 5】



(式中、 $n$  は 1 ないし 3 の整数を示し、 $Ar$  は置換基を有していてもよい芳香環を示す。) で表される化合物もしくはその塩である生理活性物質を含有する核を、高分子を含有する被覆層で被覆してなる経口投与用放出制御組成物；

(3) 日本薬局方崩壊試験の第 1 液に対する生理活性物質の溶解度 ( $37^{\circ}\text{C}$ ) が  $0.1\text{ mg/mL}$  以上である、前記 (1) または (2) 記載の放出制御組成物；

(4) 以下の溶出特性を有することを特徴とする前記 (1) 記載の放出制御組成物：

1) 日本薬局方崩壊試験の第 1 液  $900\text{ mL}$  を用いた日本薬局方溶出試験法第 2 法 (パドル法、パドルの回転数  $50\text{ rpm}$ 、 $37^{\circ}\text{C}$ ) において、試験開始 15 分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が  $40\%$  未満である、および

2) 日本薬局方崩壊試験の第 2 液  $900\text{ mL}$  を用いた日本薬局方溶出試験法第 2 法 (パドル法、パドルの回転数  $50\text{ rpm}$ 、 $37^{\circ}\text{C}$ ) において、試験開始 24 時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が  $40\%$  以上である；

(5) 以下の溶出特性を有することを特徴とする前記 (2) 記載の放出制御組成物：

1) 日本薬局方崩壊試験の第 1 液  $900\text{ mL}$  を用いた日本薬局方溶出試験法第 2 法 (パドル法、パドルの回転数  $50\text{ rpm}$ 、 $37^{\circ}\text{C}$ ) において、試験開始 15 分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が  $10\%$  未満である、および

よび

2) 日本薬局方崩壊試験の第2液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第2法 (パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37℃) において、試験開始 24 時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が 40% 以上である；

(6) 被覆層の非存在下における生理活性物質の放出性が速放性である、前記

(2) 記載の放出制御組成物；

(7) 核が親水性高分子をさらに含んでなる徐放性マトリックスである、前記

(2) 記載の放出制御組成物；

(8) 親水性高分子の含有量が約 3 ～ 約 95 重量% である、前記 (1) または

(7) 記載の放出制御組成物；

(9) 被覆層中の高分子が pH 依存型または溶解遅延型の水溶解性を示す、前記 (2) 記載の放出制御組成物；

(10) 被覆層中の高分子が水不溶性または水難溶性である、前記 (2) 記載の放出制御組成物；

(11) 前記 (1) または (2) 記載の放出制御組成物を、該放出制御組成物に含有される生理活性物質と同一もしくは異なる生理活性物質を含有し、且つ該生理活性物質の放出性が速放性である被覆層で被覆してなる放出制御組成物；

(12) 生理活性物質がステロイド C<sub>17,20</sub> リアーゼ阻害物質である前記 (1) または (2) 記載の放出制御組成物；

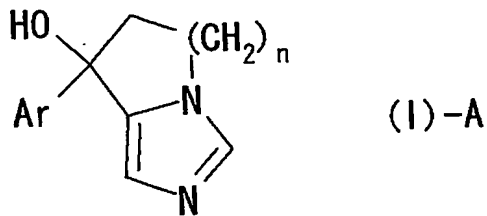
(13) 前立腺癌または乳癌の予防または治療用である前記 (12) 記載の放出制御組成物；

(14) 前記 (1) または (2) 記載の放出制御組成物と、該放出制御組成物とは生理活性物質の放出速度が異なる 1 種以上の他の放出制御組成物とを組み合わせる組成物；

(15) 他の放出制御組成物が、日本薬局方崩壊試験の第1液に対する溶解度 (37℃) が 0.1 mg/mL 以上である生理活性物質を含有する、前記 (14) 記載の組成物；

(16) 他の放出制御組成物中の生理活性物質が、式：

## 【化6】



(式中、 $n$ は1ないし3の整数を示し、 $Ar$ は置換基を有していてもよい芳香環を示す。) で表される化合物もしくはその塩である、前記(15)記載の組成物

；  
(17) 以下の溶出特性を有することを特徴とする前記(16)記載の組成物

1) 日本薬局方崩壊試験の第1液900mLを用いた日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法、パドルの回転数50rpm、37℃)において、試験開始15分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が10%未満である、および

2) 日本薬局方崩壊試験の第2液900mLを用いた日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法、パドルの回転数50rpm、37℃)において、試験開始24時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が20%以上である；

(18) 他の放出制御組成物中の生理活性物質の放出性が速放性である、前記(14)記載の組成物；

(19) 他の放出制御組成物が、生理活性物質を含有する核を、pH依存型または溶解遅延型の水溶解性を示す高分子を含有する被覆層で被覆してなることを特徴とする、前記(14)記載の組成物；

(20) 前記(1)または(2)記載の放出制御組成物中の生理活性物質がステロイドC<sub>17,20</sub>リアーゼ阻害物質である前記(14)記載の組成物；および

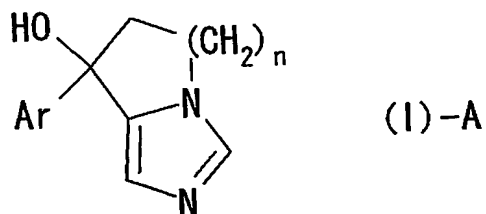
(21) 前立腺癌または乳癌の予防または治療用である前記(20)記載の組成物などを提供する。

## 【0008】

## 【発明の実施の形態】

本発明は、生理活性物質として、式：

## 【化7】



(式中、 $n$ は1ないし3の整数を示し、 $Ar$ は置換基を有していてもよい芳香環を示す。)で表される化合物もしくはその塩を含有し、徐放性基剤として親水性高分子を含有してなる経口投与用放出制御組成物を提供する。

本明細書において「経口投与用放出制御組成物」とは、該組成物中に含まれる生理活性物質の経口投与後の放出プロファイルが、該生理活性物質自体の投与におけるそれとは異なるように制御された組成物をいい、放出速度がより低く制御（徐放化）されたもの、より大きく制御（溶解促進）されたもの、および放出開始時期が制御（溶解遅延）されたもののいずれをも包含し、さらにはそれらの2以上の制御を組み合わせたものも包含する。また、溶出の過程全体にわたって放出が制御される必要はなく、その一部において放出が制御されてさえいれば、本発明の経口投与用放出制御組成物（以下、単に「放出制御組成物」という場合もある）に包含される。

## 【0009】

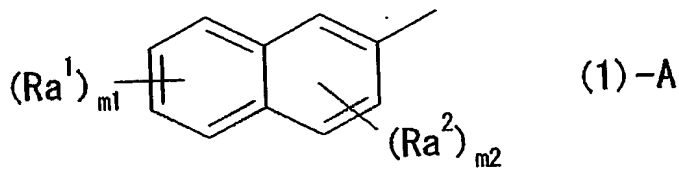
式(I)-Aで表される化合物の好適な例としては、以下の化合物：

〔1〕式中、 $Ar$ が置換基を有していてもよい単環もしくは二環性芳香族縮合環である化合物、

〔2〕式中、 $Ar$ が置換されていてもよく、環構成原子として0ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10個の原子から構成され炭素原子で結合する芳香環である化合物、

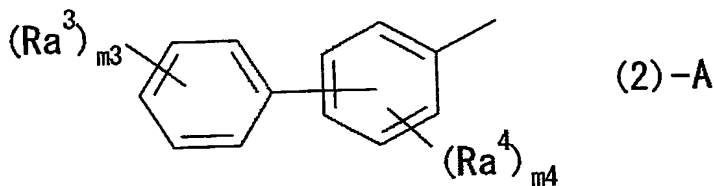
〔3〕式中、 $Ar$ が式：

## 【化 8】



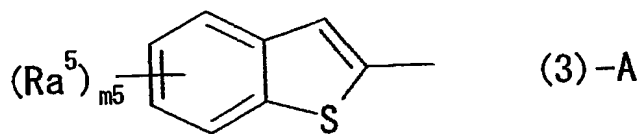
(式中、 $m_1$  は 1 ないし 4 の整数を、 $m_2$  は 0 ないし 3 の整数を示し、 $Ra^1$  および  $Ra^2$  は同一または異なってそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表される基、式：

## 【化 9】



(式中、 $m_3$  は 1 ないし 5 の整数を、 $m_4$  は 0 ないし 4 の整数を示し、 $Ra^3$  および  $Ra^4$  は同一または異なってそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表される基または式：

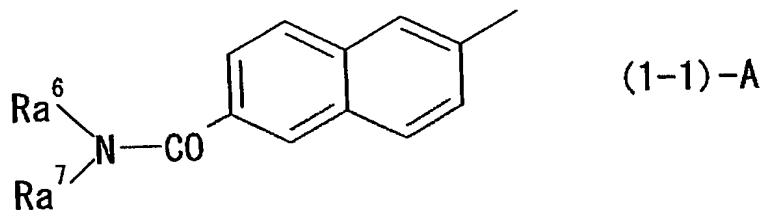
## 【化 10】



(式中、 $m_5$  は 1 ないし 4 の整数を示し、 $Ra^5$  は水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表される基である化合物、

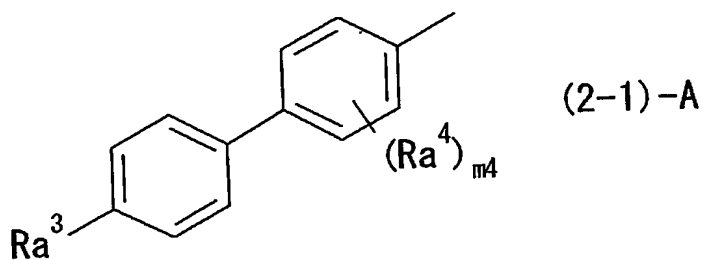
〔4〕 式中、Ar が式：

## 【化11】



(式中、 $Ra^6$ および $Ra^7$ は同一または異なってそれぞれ独立して水素原子または低級アルキル基を示す) で表される基または、式:

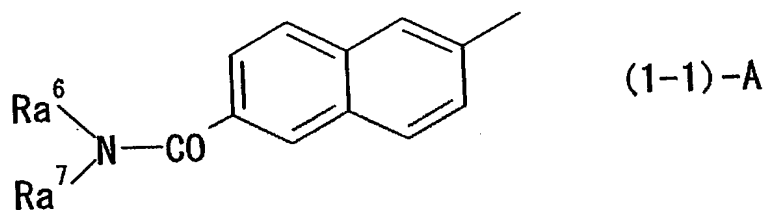
## 【化12】



(式中、 $m_4$ は0ないし4の整数を示し、 $Ra^3$ および $Ra^4$ は同一または異なってそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表される基である化合物、

[5] 式中、Arが式:

## 【化13】



(式中、 $Ra^6$ および $Ra^7$ は同一または異なってそれぞれ独立して水素原子または低級アルキル基を示す) で表される基である化合物、

[6] 立体配置がS配置のエナンチオマーである化合物、および

[7] 立体配置がR配置のエナンチオマーである化合物。

## 【0010】

各式中の各記号の定義は次の通りである。

$n$  は 1 ないし 3 の整数であるが、1 であるのが好ましい。

$m_1$  は 1 ないし 4 の整数であるが、1 または 2 であるのが好ましく、特に 1 であるのが好ましい。

$m_2$  は 0 ないし 3 の整数であるが、0 または 1 であるのが好ましく、特に 0 であるのが好ましい。

$m_3$  は 1 ないし 5 の整数であるが、1 ないし 3 であるのが好ましく、特に 1 であるのが好ましい。

$m_4$  は 0 ないし 4 の整数であるが、0 または 1 であるのが好ましく、特に 0 であるのが好ましい。

$m_5$  は 1 ないし 4 の整数であるが、1 または 2 であるのが好ましく、特に 1 であるのが好ましい。

$m_6$  は 0 ないし 3 の整数であるが、0 または 1 であるのが好ましく、特に 0 であるのが好ましい。

#### 【0011】

$Ra^1$ 、 $Ra^2$ 、 $Ra^3$ 、 $Ra^4$  および  $Ra^5$  で示される置換基を有していてもよい水酸基としては、無置換の水酸基の他たとえば低級アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等の  $C_{1-4}$  アルコキシ基）、低級アルカノイルオキシ（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ等  $C_{1-4}$  アルカノイルオキシ）、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ（例、無置換のカルバモイルオキシの他たとえばメチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ、エチルメチルカルバモイルオキシ等 1 または 2 個の  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されたカルバモイルオキシ）等が挙げられる。

$Ra^1$ 、 $Ra^2$ 、 $Ra^3$ 、 $Ra^4$  および  $Ra^5$  で示される置換基を有していてもよいチオール基としては、無置換のチオール基の他たとえば低級アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等の  $C_{1-4}$  アルキルチオ基）、低級アルカノイルチオ（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ等の  $C_{1-4}$  アルカノイルチオ）等が挙げられる。

R a<sup>1</sup>、R a<sup>2</sup>、R a<sup>3</sup>、R a<sup>4</sup>およびR a<sup>5</sup>で示される置換基を有していてもよいアミノ基としては、無置換のアミノ基の他たとえば低級アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基）、ジ低級アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ）、C<sub>1-4</sub>アルカノイルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等）等が挙げられる。

R a<sup>1</sup>、R a<sup>2</sup>、R a<sup>3</sup>、R a<sup>4</sup>およびR a<sup>5</sup>で示されるアシル基としては、たとえばアルカノイル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル等のC<sub>1-6</sub>アルカノイル）、アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル）、アロイル基（例、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイル等）、置換基を有していてもよいカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のモノーまたはジーC<sub>1-10</sub>アルキルカルバモイル基、たとえばフェニルカルバモイル、ジフェニルカルバモイル等のモノーまたはジーC<sub>6-14</sub>アリールカルバモイル基、たとえばベンジルカルバモイル、ジベンジルカルバモイル等のモノーまたはジーC<sub>7-16</sub>アラルキルカルバモイル基等）、置換基を有していてもよいスルファモイル基（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル等のモノーまたはジーC<sub>1-10</sub>アルキルスルファモイル基、たとえばフェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイル等のモノーまたはジーC<sub>6-14</sub>アリールスルファモイル基、たとえばベンジルスルファモイル、ジベンジルスルファモイル等のモノーまたはジーC<sub>7-16</sub>アラルキルスルファモイル基等）等が挙げられる。

R a<sup>1</sup>、R a<sup>2</sup>、R a<sup>3</sup>、R a<sup>4</sup>およびR a<sup>5</sup>で示されるハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

R a<sup>1</sup>、R a<sup>2</sup>、R a<sup>3</sup>、R a<sup>4</sup>およびR a<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば鎖式炭化水素基または環式炭化水素基等が挙げられる。

#### 【0012】

該鎖式炭化水素基としては例えば、炭素数1ないし10の直鎖状または分枝状



鎖式炭化水素基等を示し、具体的には、例えばアルキル基、アルケニル基等が挙げられる。これらの中で特にアルキル基が好ましい。該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル等のC<sub>1-10</sub>アルキル基等が挙げられるが、C<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等）が好ましい。該「アルケニル基」としては、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、*sec*-ブテニル等のC<sub>2-10</sub>アルケニル基等が挙げられるがC<sub>2-6</sub>アルケニル基（例えば、ビニル、1-プロペニル、アリル等）が好ましい。該「アルキニル基」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、プロパルギル等のC<sub>2-10</sub>アルキニル基等が挙げられるが、C<sub>2-6</sub>アルキニル基（例えば、エチニル等）が好ましい。

該環式炭化水素基としては例えば、炭素数3ないし18の環式炭化水素基、具体的には、例えば、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基等が挙げられる。

該「脂環式炭化水素基」としては、例えば3ないし10個の炭素原子から構成される単環式または縮合多環式の基、具体的にはシクロアルキル基、シクロアルケニル基およびこれらとC<sub>6-14</sub>アリール基（例えば、ベンゼン等）等との2または3環式縮合環等が挙げられる。該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基等が、該「シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等C<sub>3-6</sub>シクロアルケニル基等が挙げられる。

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば6ないし18個の炭素原子から構成される単環式芳香族炭化水素基、縮合多環式芳香族炭化水素基等が挙げられ、具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリル等のC<sub>6-14</sub>アリール基が挙げられ、C<sub>6-10</sub>アリール基（例えば、フェニル等）等が好ましい。

【0013】

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」中の「鎖式炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、特に限定されないが、例えばハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルキルチオ基、アシルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、オキシ基、アルキルカルボニル基、シクロアルキル基、アリール基、芳香族複素環基等が挙げられる。これらの置換基は、「鎖式炭化水素基」上に化学的に許容される範囲において置換され、その置換基の置換基数は1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。ただし、置換基の数が2個以上の場合は同一または相異なっているもよい。

#### 【0014】

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」中の「環式炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、特に限定されないが、例えばハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、モノーまたはジアルキルアミノ基、アシルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキニルカルボニル基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、芳香族複素環基等が挙げられる。これらの置換基は、「環式炭化水素基」上に化学的に許容される範囲において置換され、その置換基の置換基数は1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。ただし、置換基の数が2個以上の場合は同一または相異なっているもよい。

#### 【0015】

該「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。該「アルコキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等のC<sub>1-10</sub>アルコキシ基等が挙げられる。該「アシルオキシ基」としては、例えばホルミルオキシ、C<sub>1-10</sub>アルキルカルボニルオキシ（例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）等が挙げられる。該「アルキルチオ基」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ等のC<sub>1-10</sub>アルキルチオ基等が挙げられる。該「アルキルスルホニル基」としては、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等のC<sub>1-10</sub>アルキルスルホニル基等が挙げられる。該「アシルアミノ基」としては、例え

ばホルミルアミノ、ジホルミルアミノ、モノーまたはジ-C<sub>1-10</sub>アルキルカルボニルアミノ（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ジアセチルアミノ等）等が挙げられる。該「モノーまたはジアルキルアミノ基」としては、上述の低級アルキルアミノやジ低級アルキルアミノと同様のものが例示される。該「アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等のC<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニル基等が挙げられる。該「アルキルカルボニル基」としては、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等のC<sub>1-10</sub>アルキルカルボニル基等が挙げられる。該「アルキニルカルボニル基」としては、例えばエチニルカルボニル、1-プロピニルカルボニル、2-プロピニルカルボニル等のC<sub>3-10</sub>アルキニルカルボニル基等が挙げられる。該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基等が挙げられる。該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-14</sub>アリール基等が挙げられる。該「芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれたヘテロ原子を1または2種、好ましくは1ないし4個含む1ないし3環式芳香族複素環基等が挙げられる。具体的には、たとえばチエニル、ピリジル、フリルピラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリダジニル、テトラゾリル、キノリル、インドリル、イソインドリル等が挙げられる。該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル等のC<sub>1-10</sub>アルキル基等が挙げられる。

#### 【0016】

前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基は更に下記に示されるような置換基を、化学的に許容される範囲において1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。このような置換基としては例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等）が挙げられる。

## 【0017】

R<sub>a</sub><sup>6</sup>およびR<sub>a</sub><sup>7</sup>で示される低級アルキル基としては、例えば、炭素数1ないし4の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基を示し、具体的にはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル等が挙げられる。

## 【0018】

A<sub>r</sub>で示される置換基を有していてもよい芳香環とは、1またはそれ以上の置換基を有していてもよい単環もしくは二環性芳香族縮合環等が例示される。また、置換されていてもよく、環構成原子として0ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10個の原子から構成される芳香環（ここで該芳香環はヘテロ原子ではなく炭素原子で式(I)-A中の縮合イミダゾール環と結合している）も、A<sub>r</sub>として好適に例示される。

A<sub>r</sub>で示される置換基を有していてもよい芳香環における置換基としては、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。該「置換基を有していてもよい水酸基」、該「置換基を有していてもよいアミノ基」、該「アシル基」、該「ハロゲン原子」および該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、それぞれ上記R<sub>a</sub><sup>1</sup>、R<sub>a</sub><sup>2</sup>、R<sub>a</sub><sup>3</sup>、R<sub>a</sub><sup>4</sup>およびR<sub>a</sub><sup>5</sup>で例示されたものが挙げられる。

## 【0019】

式(I)-Aで表される化合物は、塩を形成していてもよく、該塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩等）等が挙げられる。

尚、一般式(I)-Aで表される化合物またはその塩は水和物であってもよく、いずれも本発明の範囲内である。以下、塩、水和物も含め化合物(I)-Aと称する。

## 【0020】

式 (I) - A で表される化合物およびそのプロドラッグは医薬として優れた効果を有しており、特にステロイド C<sub>17,20</sub> リアーゼに対し優れた阻害活性を有する。これらの化合物は毒性が低く、副作用も少ないので、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト）に対して、例えば (i) アンドロゲンあるいはエストロゲン低下薬 [即ち、アンドロゲンの生成の抑制およびそれに続くエストロゲンの生成を抑制する（エストロゲンはアンドロゲンを基質として合成される）作用を有する医薬]、(ii) アンドロゲンあるいはエストロゲンに関連する疾病、例えば (1) 悪性腫瘍（例えば、前立腺癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌等）の原発癌、転移または再発、(2) それらの癌に伴う諸症状（例えば、痛み、悪液質等）、(3) 前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症、乳腺症、多嚢胞性卵巣症候群等のような各種疾病、好ましくは前立腺癌、乳癌等の治療および予防薬として有用である。

#### 【0021】

化合物 (I) - A のプロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) - A に変換する化合物をいう。該プロドラッグは、生体内で化合物 (I) - A に変換されることによりステロイド C<sub>17,20</sub> リアーゼ阻害性を示すので、本発明の放出制御組成物に含有される生理活性物質の中に包含されるものとする。

化合物 (I) - A のプロドラッグとしては、化合物 (I) - A のイミダゾール窒素がアシル化またはアルキル化された化合物（例、ジメチルアミノスルホニル化、アセトキシメチル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、ベンジルオキシメチル化された化合物等）；化合物 (I) - A の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、硫酸化、ホウ酸化された化合物（例、化合物 (I) - A の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。

化合物 (I) - A のプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、化合物 (I) - A のプロドラッグがカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基 (例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等) や有機塩基 (例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン等の有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸類等) 等との塩が挙げられる。

#### 【0022】

化合物 (I) - A のプロドラッグがアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸 (例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

また、化合物 (I) - A のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

化合物 (I) - A は分子内に 1 ないしそれより多い不斉炭素を有するが、これら不斉炭素に関し R 配置、S 配置のいずれも本発明に包含される。

化合物 (I) - A としては、水酸基が結合した炭素原子の絶対配置が S 配置である化合物が好ましい。

#### 【0023】

式 (I) - A で表される化合物のなかでも、とりわけ

(±) - 7 - (5 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 7 - オール、

(±) - 7 - (5 - フルオロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 7 - オール、

(±) - 7 - (4' - フルオロ [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 6, 7 -

ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-c] イミダゾール-7-オール、  
(±) -7- (4'-フルオロ [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -6, 7-  
ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-c] イミダゾール-7-オール、  
(±) -6- (7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-c  
] イミダゾール-7-イル) -N-メチル-2-ナフタミド、  
(±) -N-シクロプロピル-6- (7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-  
-ピロロ [1, 2-c] イミダゾール-7-イル) -2-ナフタミド、  
(±) -N-エチル-6- (7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ  
[1, 2-c] イミダゾール-7-イル) -2-ナフタミド、  
(±) -N-シクロブチル-6- (7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-  
ピロロ [1, 2-c] イミダゾール-7-イル) -2-ナフタミド、  
(±) -6- (7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-c  
] イミダゾール-7-イル) -N-イソプロピル-2-ナフタミド、  
(±) -6- (7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-c  
] イミダゾール-7-イル) -2-ナフタミド、  
(+) -7- (5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -6, 7-ジ  
ヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-c] イミダゾール-7-オール、  
(+) -7- (5-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -6, 7-ジ  
ヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-c] イミダゾール-7-オール、  
(+) -7- (4'-フルオロ [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) -6, 7-  
ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-c] イミダゾール-7-オール、  
(+) -7- (4'-フルオロ [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -6, 7-  
ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-c] イミダゾール-7-オール、  
(+) -6- (7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-c  
] イミダゾール-7-イル) -N-メチル-2-ナフタミド、  
(+) -N-シクロプロピル-6- (7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-  
-ピロロ [1, 2-c] イミダゾール-7-イル) -2-ナフタミド、  
(+) -N-エチル-6- (7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ  
[1, 2-c] イミダゾール-7-イル) -2-ナフタミド、

- (+) -N-シクロブチル-6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフトミド、
- (+) -6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-N-イソプロピル-2-ナフトミド、
- (+) -6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフトミド、
- (-) -7-(5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-オール、
- (-) -7-(5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-オール、
- (-) -7-(4'-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-オール、
- (-) -7-(4'-フルオロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-オール、
- (-) -6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-N-メチル-2-ナフトミド、
- (-) -N-シクロプロピル-6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフトミド、
- (-) -N-エチル-6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフトミド、
- (-) -N-シクロブチル-6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフトミド、
- (-) -6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-N-イソプロピル-2-ナフトミド、
- (-) -6-(7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル)-2-ナフトミドなどが好ましい。

## 【0024】

式(I)-Aで表される化合物は、例えば、国際公開第02/40484号パ  
ンフレットに開示された方法により製造することができる。



## 【0025】

好ましくは、本発明の放出制御組成物に含有される生理活性物質は酸性条件下で高い水溶解性を示すものであり、具体的には、37℃における、日本薬局方崩壊試験の第1液に対する溶解度（以下、「溶解度（局方1液，37℃）」と略記する場合がある）が0.1mg/mL以上、好ましくは1mg/mL以上、より好ましくは5mg/mL以上のものである。

## 【0026】

本発明の放出制御組成物に含有される「親水性高分子」とは、水を吸収することによりハイドロゲルとなり、該ゲル中に分散した生理活性物質を拡散させるか、あるいはそれ自身が水に溶解することにより生理活性物質の放出を制御できる高分子を意味する。

該親水性高分子の粘度は、例えば2重量%水溶液の粘度（測定温度：20℃）として、好ましくは1mPa・s以上、より好ましくは4mPa・s以上である。本発明の放出制御組成物においては、徐放性基剤として用いられる親水性高分子の粘度やその配合比などを調節することによって、該組成物からの生理活性物質の放出期間を任意に調節することができる。

## 【0027】

親水性高分子の具体例としては、HPC-SSL（商品名、日本曹達（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：2.0～2.9mPa・s）、HPC-SL（商品名、日本曹達（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：3.0～5.9mPa・s）、HPC-L（商品名、日本曹達（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：6.0～10.0mPa・s）、HPC-M（商品名、日本曹達（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：150～400mPa・s）、HPC-H（商品名、日本曹達（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：1000～4000mPa・s）などのヒドロキシプロピルセルロース（HPC）；

TC-5S（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約15mPa・s）、メトロズ60SH-50（商品名、信越化学工業（株）製）（20℃における2重量%水溶液の粘度：約50mPa・s）、メトロ

ーズ 65SH-50 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 50 mPa・s)、メトロース 90SH-100 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 100 mPa・s)、メトロース 65SH-400 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 400 mPa・s)、メトロース 90SH-400 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 400 mPa・s)、メトロース 65SH-1500 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 1500 mPa・s)、メトロース 60SH-4000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 4000 mPa・s)、メトロース 65SH-4000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 4000 mPa・s)、メトロース 90SH-4000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 4000 mPa・s)、メトロース 90SH-30000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 30000 mPa・s) などのヒドロキシプロピルメチルセルロース;

メトロース SM15 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (粘度: 約 15 mPa・s、2重量%水溶液、20℃)、メトロース SM25 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 25 mPa・s)、メトロース SM100 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 100 mPa・s)、メトロース SM400 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 400 mPa・s)、メトロース SM1500 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 1500 mPa・s)、メトロース SM4000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 4000 mPa・s)、メトロース SM8000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 8000 mPa・s) などのメチルセルロース;

WSR N-12K (商品名、ユニオンカーバイド社製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 400~800 mPa・s)、WSR N-60K (商品名、

ユニオンカーバイド社製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 2000~4000 mPa・s)、WSR 301 (商品名、ユニオンカーバイド社製) (25℃における1重量%水溶液の粘度: 1500~4500 mPa・s)、WSR Coagulant (商品名、ユニオンカーバイド社製) (25℃における1重量%水溶液の粘度: 4500~7500 mPa・s)、WSR 303 (商品名、ユニオンカーバイド社製) (25℃における1重量%水溶液の粘度: 7500~10000 mPa・s)、WSR 308 (商品名、ユニオンカーバイド社製) (25℃における1重量%水溶液の粘度: 10000~15000 mPa・s) などのポリエチレンオキシド;

サンローズF-150MC (商品名、日本製紙社製) (25℃における1重量%水溶液の粘度: 1200~1800 mPa・s)、サンローズF-300MC (商品名、日本製紙社製) (25℃における1重量%水溶液の粘度: 2500~3000 mPa・s)、サンローズF-1000MC (商品名、日本製紙社製) (25℃における1重量%水溶液の粘度: 8000~12000 mPa・s) などのカルボキシメチルセルロースナトリウム; などが挙げられる。これら親水性高分子は、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

#### 【0028】

本発明の放出制御組成物中の生理活性物質の含量は、生理活性物質の種類、製剤の大きさなどによって異なるが、例えば1~90重量%、好ましくは5~85重量%、より好ましくは10~80重量%である。

また、本発明の放出制御組成物中の親水性高分子の含量は、生理活性物質の含量、製剤の大きさ、親水性高分子の種類などによって異なるが、例えば3~95重量%、好ましくは5~95重量%、より好ましくは5~90重量%である。

#### 【0029】

上記の放出制御組成物は、上記した生理活性物質および親水性高分子をそれぞれ上記した含量で有することにより、経口投与後初期の胃付近での溶出に相当する酸性pH (例えば、pH 1~3) における生理活性物質の即時溶出が抑制され、且つその後の小腸以後、特に小腸上部~小腸下部での溶出に相当する弱酸性~弱アルカリ性 (例えば、pH 5~8) において生理活性物質の溶出が長時間持続

される。

具体的には、上記の放出制御組成物において、

- 1) 日本薬局方崩壊試験の第1液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37℃）において、試験開始 15 分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率は 40 % 未満であり、
- 2) 日本薬局方崩壊試験の第2液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37℃）において、試験開始 24 時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率は 40 % 以上である。

#### 【0030】

上記の放出制御組成物の剤形としては、例えば錠剤、顆粒、細粒、ペレット、カプセル、結晶、ペースト状等などの経口投与に適した任意の形状をとり得る。なかでも、錠剤、カプセル、顆粒などが好ましい。

#### 【0031】

上記の放出制御組成物は、上記した生理活性物質と親水性高分子とをそれぞれ、上記した含量で混合し、成型することによって製造することができる。ここで、混合および成型は、製剤技術分野において慣用の方法に従って行うことができる。成型物中の生理活性物質の分散様式は、均一分散でもよいし不均一分散でもよいが、均一分散が望ましい。

#### 【0032】

また、混合および／または成型の際に、薬理学的に許容される担体を用いてもよい。ここで「薬理学的に許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、 $\alpha$ 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色 2 号および 3 号、食用黄色 4 号および 5 号、食用青色 1 号および 2 号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 $\beta$ -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテム、ステビアなどが挙げられる。

### 【0033】

上記の放出制御組成物に含有される生理活性物質が弱酸性～弱アルカリ性で比較的水溶解性が低く、経口投与用製剤として用いた際に小腸以後での生理活性物質の溶出および吸収が不十分となるおそれのある場合、組成物からの溶出挙動の調節を目的として、pH調整剤やその他の溶解補助剤を添加してもよい。pH調整剤等の使用によって、環境 pH による薬物溶出性の変化を低減することができる。また、個々の患者において、生体内 pH が異なる場合があるため、様々な患

者に対して均一な薬効を得るためには、環境 pH による薬物溶出性の変化の低減は、極めて有意義である。

pH 調整剤としては、例えばクエン酸、酒石酸、アジピン酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、フマル酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機酸およびその塩類（例えば、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸カルシウム、フマル酸一ナトリウム、コハク酸一ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、アスパラギン酸マグネシウム、グルタミン酸アルギニン、グルタミン酸カリウム、グルタミン酸ナトリウムなど）、リン酸、塩酸、硫酸などの無機酸およびその塩類（例えばリン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウムなど）、カルボキシビニルポリマーなどの酸性ポリマーおよびその塩類が挙げられる。なかでも、クエン酸、酒石酸、フマル酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸およびその塩類などが好ましい。また、他の溶解補助剤としては、例えば、 $\beta$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\beta$ -シクロデキストリン、などのシクロデキストリン類、ポリソルベート 80 やモノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤類、ポリエチレングリコール 4000 やポリエチレングリコール 6000 などのポリエチレングリコール等が挙げられる。

pH 調整剤や他の溶解補助剤の含量は、生理活性物質の種類およびその含量、組成物の大きさなどにによって異なるが、例えば 1~50 重量%、好ましくは 5~40 重量%である。

#### 【0034】

上記の放出制御組成物が顆粒剤の場合、例えば不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、上記の生理活性物質および親水性高分子、あるいはこれらと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行う転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約 100  $\mu\text{m}$ ~約 1,500  $\mu\text{m}$  であるものが好ましい。

## 【0035】

上記の放出制御組成物が錠剤の場合、生理活性物質に親水性高分子、あるいはさらに上記の賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤等を添加して混合（必要により、さらに練合）し、圧縮成型することにより調製することができる。

## 【0036】

上記の放出制御組成物は毒性が低く、副作用も少ないので、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト）に対して安全に経口投与することができ、特にステロイドC<sub>17,20</sub>リアーゼを阻害することにより予防・治療効果が得られ得る上記の各種疾患、好ましくは前立腺癌や乳癌等の治療および予防薬として用いることができる。

## 【0037】

上記の放出制御組成物の投与量は、生理活性物質の種類、投与対象、その投与回数等によっても異なるが、例えば、成人の固形腫瘍患者（例えば、前立腺癌患者）に経口投与する場合の一日当たりの投与量は、生理活性物質の有効量として、通常、約0.001ないし約500mg/kg体重、好ましくは、約0.01ないし約40mg/kg体重、さらに好ましくは、約0.1ないし約20mg/kg体重である。

## 【0038】

上記の放出制御組成物は、他の薬効を有する生理活性物質と併用することによって、その効果をより一層増強させることができる。他の薬効を有する生理活性物質としては、例えば「性ホルモン剤（ホルモン系薬剤）」、「アルキル化剤」、「代謝拮抗剤」、「抗癌性抗生物質」、「植物アルカロイド」、「免疫療法剤」、「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」等（以下、併用薬物と略記する）が挙げられる。併用薬物は別の医薬組成物として用いることもできるし、上記の放出制御組成物中に含めるように製して合剤とすることもできる。

## 【0039】

「性ホルモン剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲ

ストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メバルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン剤（例えば、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン等）、ピル製剤、メピチオスタン、テストラクトン、アミノグルテチイミド、LHRH受容体調節薬〔LH-RH受容体アゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、酢酸ブセレリン、酢酸リュープロレリン等）、LH-RH受容体アンタゴニスト（例えば、ガニレリクス、セトロレリクス、アバレリクス等）〕、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例えば、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン等）、抗アンドロゲン薬（例えば、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミド等）、 $5\alpha$ -レダクターゼ阻害薬（例えば、フィナステリド、エプリステリド等）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例えば、コルチゾール、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン等）、アンドロゲン合成阻害薬（例えば、アビラテロン等）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例えば、リアロゾール等）等が挙げられる。

#### 【0040】

「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピボプロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン等が挙げられる。

#### 【0041】



「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクホスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤（例えば、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフル等）、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、プトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾプリン等が挙げられる。

#### 【0042】

「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸プレオマイシン、硫酸プレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン等が挙げられる。

#### 【0043】

「植物アルカロイド」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ビンORELビン等が挙げられる。

#### 【0044】

「免疫療法剤（BRM）」として、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール等が挙げられる。

#### 【0045】

「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」における、「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよ

く、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1) EGF (epidermal growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、EGF、ヘレグリン (HER2リガンド) 等〕、(2) インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、インシュリン、IGF (insulin-like growth factor) -1、IGF-2等〕、(3) FGF (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、酸性FGF、塩基性FGF、KGF (keratinocyte growth factor)、FGF-10等〕、(4) その他の細胞増殖因子〔例、CSF (colony stimulating factor)、EPO (erythropoietin)、IL-2 (interleukin-2)、NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ )、HGF (hepatocyte growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor) 等〕等が挙げられる。

#### 【0046】

「細胞増殖因子の受容体」としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、HER2 (ヘレグリン受容体)、インシュリン受容体、IGF受容体、FGF受容体-1またはFGF受容体-2等が挙げられる。

#### 【0047】

「細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤」としては、セツキシマブをはじめとするEGF受容体抗体、ハーセプチンをはじめとするHER2抗体等の細胞増殖因子およびその受容体に対する抗体、イレッサ (EGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬)、GW2016 (EGF受容体/HER2チロシンキナーゼ阻害薬)、WO98-03505AパンフレットおよびWO01-77107Aパンフレット記載の化合物 (HER2チロシンキナーゼ阻害薬) 等のチロシンキナーゼ阻害薬および細胞増殖因子やその受容体の発現を抑制するリボザイム、アンチセンス医薬等が挙げられる。

#### 【0048】

前記の薬剤の他に、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジ

ン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナトリウム、トポイソメラーゼⅠ阻害薬（例、イリノテカン、トポテカン等）、トポイソメラーゼⅡ阻害薬（例えば、ソブゾキサシン等）、分化誘導剤（例、レチノイド、ビタミンD類等）、血管新生阻害薬、 $\alpha$ -ブロッカー（例、塩酸タムスロシン等）等も用いることができる。

#### 【0049】

併用薬物は、好ましくはLHRH受容体調節薬（LHRHモジュレーター）〔例えばLHRH受容体アゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、酢酸ブセレリン、酢酸リュープロレリン等）あるいはLHRH受容体アンタゴニスト（例えば、ガニレリクス、セトロレリクス、アバレリクス等）〕であり、これらと併用することにより、より効果的に血中のアンドロゲンあるいはエストロゲンを除去することができる。

#### 【0050】

併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の放出制御組成物中の生理活性物質と併用薬物の配合比は、投与対象、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、上記した生理活性物質1重量部に対し、併用薬物を0.01～100重量部用いればよい。

#### 【0051】

本発明はまた、上記した式（Ⅰ）-Aで表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを生理活性物質として含有する核を、高分子を含有する被覆層、即ち放出制御膜で被覆してなる経口投与用放出制御組成物（以下、「膜被覆型放出制御組成物」と略記する場合もある）を提供する。但し、該被覆層中には生理活性物質（核に含有される生理活性物質と異なる物質を含む）は含有されていない。尚、ここで「生理活性物質」とは所望の薬効を果たすべく含有された物質をいい、賦形剤などの製剤添加物として配合される物質は含まない。

#### 【0052】

被覆層に含まれる高分子（本明細書では、以下「被覆高分子」という場合もある）は、薬理学的に許容される高分子であって、核に含有される生理活性物質の

放出を制御する機能を有する膜構造を形成し得るものであれば特に制限はない。放出制御膜の種類も特に制限はなく、例えば、1) 多孔質膜のように比較的大きな微細孔を有し、該微細孔を通して内包物を徐放するもの、2) フィルム状の非多孔質膜で、膜形成高分子の分子運動に伴う分子鎖間隙を通じた拡散により内包物を徐放するもの、3) 膜の溶解、分解に伴って内包物を徐放するものなどが挙げられる。上記1) や2) の場合には、被覆高分子として、例えば水不溶性または水難溶性の高分子などが、また3) の場合には、例えばpH依存型もしくは溶解遅延型の水溶解性を示す高分子などが用いられ得る。

#### 【0053】

pH依存型の水溶解性を示す高分子は、例えば、胃液のような酸性(pH1~3) 媒体中では不溶または難溶性であり、腸液のような弱酸性~弱アルカリ性(pH5~8) のいずれかのpH範囲内の媒体中では溶解性である、酸性の解離基を有する高分子が好ましい。このようなpH依存型の水溶解性を示す高分子としては、腸溶コーティング剤として使用される、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタクリル酸コポリマー(メタクリル酸-メチルアクリレートコポリマー、メタクリル酸-エチルアクリレートコポリマー等、例えば、オイドラギットL100-55, L30D-55, L100, S100, FS(商品名、ローム・ファーマ社))などが挙げられる。

#### 【0054】

溶解遅延型の水溶解性を示す高分子の具体例としては、高分子の具体例としては、HPC-SSL(商品名、日本曹達(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度: 2.0~2.9 mPa·s)、HPC-SL(商品名、日本曹達(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度: 3.0~5.9 mPa·s)、HPC-L(商品名、日本曹達(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度: 6.0~10.0 mPa·s)、HPC-M(商品名、日本曹達(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度: 150~400 mPa·s)、HPC-H(商品名、日本曹達(株)製)(20℃における2重量%水溶液の粘度: 1000~4000 mPa·s)などのヒドロキシプロピルセルロース(HPC);

TC-5S (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 15 mPa・s)、メトロース 60SH-50 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 50 mPa・s)、メトロース 65SH-50 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 50 mPa・s)、メトロース 90SH-100 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 100 mPa・s)、メトロース 65SH-400 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 400 mPa・s)、メトロース 90SH-400 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 400 mPa・s)、メトロース 65SH-1500 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 1500 mPa・s)、メトロース 60SH-4000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 4000 mPa・s)、メトロース 65SH-4000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 4000 mPa・s)、メトロース 90SH-4000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 4000 mPa・s)、メトロース 90SH-30000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 30000 mPa・s) などのヒドロキシプロピルメチルセルロース;

メトロース SM15 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (粘度: 約 15 mPa・s、2重量%水溶液、20℃)、メトロース SM25 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 25 mPa・s)、メトロース SM100 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 100 mPa・s)、メトロース SM400 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 400 mPa・s)、メトロース SM1500 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 1500 mPa・s)、メトロース SM4000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 約 4000 mPa・s)、メトロース SM8000 (商品名、信越化学工業 (株) 製) (20℃にお

ける2重量%水溶液の粘度: 約 8000 mPa・s) などのメチルセルロース; WSR N-12K (商品名、ユニオンカーバイド社製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 400~800 mPa・s)、WSR N-60K (商品名、ユニオンカーバイド社製) (20℃における2重量%水溶液の粘度: 2000~4000 mPa・s)、WSR 301 (商品名、ユニオンカーバイド社製) (25℃における1重量%水溶液の粘度: 1500~4500 mPa・s)、WSR Coagulant (商品名、ユニオンカーバイド社製) (25℃における1重量%水溶液の粘度: 4500~7500 mPa・s)、WSR 303 (商品名、ユニオンカーバイド社製) (25℃における1重量%水溶液の粘度: 7500~10000 mPa・s)、WSR 308 (商品名、ユニオンカーバイド社製) (25℃における1重量%水溶液の粘度: 10000~15000 mPa・s) などのポリエチレンオキシド;

サンローズF-150MC (商品名、日本製紙社製) (25℃における1重量%水溶液の粘度: 1200~1800 mPa・s)、サンローズF-300MC (商品名、日本製紙社製) (25℃における1重量%水溶液の粘度: 2500~3000 mPa・s)、サンローズF-1000MC (商品名、日本製紙社製) (25℃における1重量%水溶液の粘度: 8000~12000 mPa・s) などのカルボキシメチルセルロースナトリウム; などが挙げられる。好ましくは、20℃における2重量%水溶液の粘度ないし25℃における1重量%水溶液の粘度が10 mPa・s 以上の高分子である。これら高分子は、2種類以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

#### 【0055】

水不溶性または水難溶性の高分子としては、ブロックポリマー及びコポリマーが含まれる。水不溶性または水難溶性の高分子とは、37℃における水溶解度が0.1 mg/mL未満のものをいう。例えば、カルナウバロウ、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、ポリグリセリンなどの脂溶性基剤; セルロースエステル、アクリルポリマー、ポリビニルアセテート、ポリビニルクロリド、成分の少なくとも1つが上記高分子から選択される組成物、又はそれらの混合物等である。例えば、ポリビニルアセテート、ポリメチルメタクリレート、ポリ(ビニルクロリド、ビ

ニルアルコール、ビニルアセテート）（ビニルクロリド、ビニルアルコール及びビニルアセテートのターポリマー）等である。また、例えば、エチルセルロース、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートプロピオネート、ニトロセルロース、ポリメチルメタクリレート、ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート）、例えばオイドラギットNE（商品名、ローム・ファルマ社）、ポリエチレン、ポリイソブチレン、ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド）、例えばオイドラギットRS、RL（商品名、ローム・ファルマ社）、成分の少なくとも1つが上記高分子から選択される組成物、又はそれらの混合物等であるが、それらに限定されない。市販のラテックス、シェードラテックス及びポリマーエマルションも被覆に使用できる。

#### 【0056】

本発明の好適な一実施態様では、被覆高分子は、メタクリル酸－メチルアクリレートコポリマー又はメタクリル酸－エチルアクリレートコポリマーである。

また、別の好適な一実施態様では、被覆高分子は、ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド）である。

#### 【0057】

高分子の軟化温度を調整するために、被覆高分子に可塑剤を加えてもよい。軟化温度は、高分子の機械的性質を調節するための重要な因子である。適切な可塑剤の例は、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、ヒマシ油、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、モノ及びジアセチル化モノグリセリド、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、トリアセチン、クエン酸トリエチル等であるが、それらに限定されない。

#### 【0058】

生理活性物質を含有する核は、製剤技術分野で公知の慣用法に基づき製造することができる。核は錠剤、顆粒、細粒、ペレット、カプセル、結晶、ペースト状、液状等の形状をとり得るが、それらに限定されない。

核からの生理活性物質の放出性は、被覆層の非存在下で速放性であってもよいし、徐放性であってもよい。ここで「速放性」とは、日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）を、適当な試験液 900 mL を用いてパドルの回転数 50 rpm の条件で実施した場合の試験開始 30 分後における組成物からの薬物溶出率が 80 % 以上であることを意味し、「徐放性」とは、前記と同様の条件下で日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法）を実施した場合の、試験開始 30 分後における製剤からの薬物溶出率が 80 % 未満であることをいう。。また、試験液としては、製剤技術分野において慣用のもの、例えば水、緩衝液などが用いられる。

#### 【0059】

被覆層の非存在下における核からの生理活性物質の放出機構は特に限定されず、生理活性物質が核から受動拡散により放出するもの、核の侵食に伴い生理活性物質を放出するもの、環境 pH の変化に応答して生理活性物質を放出するもの、環境水分を取り込むことにより核内部が膨張しその内部圧力で生理活性物質を放出するもの、崩壊あるいは溶解により生理活性物質を即放出するものなどのいずれであってもよい。

ここで、「生理活性物質が組成物から受動拡散により放出する組成物」としては、例えば、前記した親水性高分子（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレンオキシドなど）を用いたマトリックス組成物、脂溶性基剤（例えば、カルナウバロウ、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、ポリグリセリン脂肪酸エステルなど）を用いたマトリックス組成物、その他の徐放性基剤（例えば、エチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS、アクリル酸エチルメタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギット NE などのアクリル酸系高分子〕など）を用いたマトリックス組成物、などが挙げられる。

「製剤の侵食に伴い生理活性物質を放出する組成物」としては、例えばポリグリコール化グリセリド（例、Gelucire 50/13（商品名、GATTE FOSSE 社製）を含有するカプセルなどが挙げられる。

「環境 pH の変化に応答して生理活性物質を放出する組成物」としては、例えば腸溶性基剤（例、メタアクリル酸コポリマー L〔オイドラギット L（商品名、



ロームファルマ社製) ]、メタアクリル酸コポリマーLD [オイドラギットL-30D55 (商品名、ロームファルマ社製) ]、メタアクリル酸コポリマーS [オイドラギットS (商品名、ロームファルマ社製) ] などのアクリル酸系高分子) を用いたマトリックス組成物などが挙げられる。

「環境水分を取り込むことにより組成物内部が膨張しその内部圧力で生理活性物質を放出する組成物」としては、例えばオロス (OROS) システム (商品名、アルザ社製) などが挙げられる。

「崩壊あるいは溶解により即放出される組成物 (速放性組成物)」としては、例えば生理活性物質と薬理学的に許容される担体とを混合し、成型することによって得られる組成物が挙げられる。ここで、薬理学的に許容される担体としては、前記と同様のものが挙げられる。また、混合および成型は、製剤技術分野において慣用の方法にしたが行われる。この成型物中の生理活性物質の分散様式は、均一分散でもよいし不均一分散でもよいが、均一分散が望ましい。薬理学的に許容される担体としては、上記と同様のものを用いることができる。

#### 【0060】

速放性組成物は、上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール (例、メタノール、エタノールなど) 等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、生理活性物質あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行う転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や溶融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約  $50\ \mu\text{m}$  ~ 約  $1,500\ \mu\text{m}$  であるものが好ましい。

あるいは、生理活性物質に、例えば、上記の賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤等を添加して混合 (必要により、さらに練合) し、圧縮成型することにより、錠剤として調製することもできる。

#### 【0061】

生理活性物質が弱酸性~弱アルカリ性で比較的水溶解性が低い場合は、組成物からの溶出挙動の調節を目的として、上記と同様に pH 調整剤やその他の溶解補

助剤を添加してもよい。

#### 【0062】

被覆層の非存在下における核からの生理活性物質の放出性が徐放性である場合、好ましくは、上記した生理活性物質と親水性高分子とを含有するマトリックス組成物をそのまま核として適用することができる。

#### 【0063】

核中の生理活性物質含量は、生理活性物質の種類、核の大きさなどによって異なるが、例えば1～90重量%、好ましくは5～85重量%、より好ましくは10～80重量%である。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約50ないし200  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約100ないし約1400  $\mu\text{m}$ である。

核が親水性高分子を含有する徐放性マトリックス組成物である場合、核中の親水性高分子含量は、生理活性物質の含量、核の大きさ、親水性高分子の種類などによって異なるが、例えば3～95重量%、好ましくは5～95重量%、より好ましくは10～90重量%である。

#### 【0064】

本発明の膜被覆型放出制御組成物は、核の形態に応じて錠剤、顆粒、ペレット等の形態をとることができ、あるいはそれらを含有するカプセル剤等であってもよいが、それらに限定されない。

本発明の膜被覆型放出制御組成物は、上記のようにして得られた核を、被覆高分子の水性分散液もしくは非水性溶液（以下、「被覆液」ともいう）により被覆、乾燥することにより製造される。あるいは、例えば、多層錠や有核錠を調製する場合と同様の製剤技術分野において慣用の方法を用いて、被覆高分子を核の周囲に圧縮成型して被覆層として形成させることによっても製造される。

被覆液による核の被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

乾燥後の被覆層の量は、核に対して約0.01～約500重量%、好ましくは約0.1～約300重量%、さらに好ましくは約1～約200重量%である。

また、被覆層の膜厚は、約1  $\mu\text{m}$ ～約10 mm、好ましくは約5  $\mu\text{m}$ ～約5 mm

mである。

#### 【0065】

被覆液用の溶媒としては、水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1～100%の範囲で変化させることができる。該有機溶媒としては、被覆高分子を溶解するものであれば特に限定されないが、上記のものが好ましく用いられる。しかしながら、水または水と有機溶媒との混液がより好ましく用いられる。この時、必要であれば被覆液中に安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被覆液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリアルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被覆後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

#### 【0066】

被覆液中には、安定化剤として1以上のイオン性、非イオン性、又は高分子の界面活性剤を添加してもよい。適切な界面活性剤の例は、ジエタノールアミン、脂肪酸、HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、HPC（ヒドロキシプロピルセルロース）、モノエタノールアミン、ノノキシノール、オクトキシノール、オレイン酸、ポロキサマー、ポリオキシエチレン50ステアレート、ポリオキシ脂肪酸、ポリオキシ炭化水素エーテル、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート80など）、ポビドン、脂肪酸塩、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンエステル、トロラミン等であるが、それらに限定されない。

#### 【0067】

本発明の膜被覆型放出制御組成物は、上記した生理活性物質を含有する核を上記した高分子で上記の方法を用いて被覆することにより、経口投与後初期の胃付

近での溶出に相当する酸性pH（例えば、pH 1～3）における生理活性物質の即時溶出が抑制され、且つその後の小腸以後、特に小腸上部～小腸下部での溶出に相当する弱酸性～弱アルカリ性（例えば、pH 5～8）において生理活性物質の溶出が長時間持続される。特に、放出制御膜の利用により投与後初期における溶出をより厳密に制御することが可能となる。

具体的には、本発明の膜被覆型放出制御組成物において、

- 1) 日本薬局方崩壊試験の第1液900mLを用いた日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法、パドルの回転数50rpm、37℃）において、試験開始15分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率は10%未満であり、
- 2) 日本薬局方崩壊試験の第2液900mLを用いた日本薬局方溶出試験法第2法（パドル法、パドルの回転数50rpm、37℃）において、試験開始24時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率は40%以上である。

#### 【0068】

膜被覆型放出制御組成物は毒性が低く、副作用も少ないので、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト）に対して安全に経口投与することができ、特にステロイドC<sub>17,20</sub>リアーゼを阻害することにより予防・治療効果が得られ得る上記の各種疾患、好ましくは前立腺癌や乳癌等の治療および予防薬として用いることができる。

#### 【0069】

膜被覆型放出制御組成物の投与量は、生理活性物質の種類、投与対象、その投与回数等によっても異なるが、例えば、成人の固形腫瘍患者（例えば、前立腺癌患者）に経口投与する場合の一日当たりの投与量は、生理活性物質の有効量として、通常、約0.001ないし約500mg/kg体重、好ましくは、約0.1ないし約40mg/kg体重、さらに好ましくは、約0.5ないし約20mg/kg体重である。

#### 【0070】

膜被覆型放出制御組成物は、他の薬効を有する生理活性物質と併用することによって、その効果をより一層増強させることができる。他の薬効を有する生理活性物質としては、上記した併用薬物と同様のものが好ましく例示される。併用薬

物は別の医薬組成物として用いることもできるし、上記の放出制御組成物中に含めるように製して合剤とすることもできる。

併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の放出制御組成物中の生理活性物質と併用薬物の配合比は、投与対象、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、上記した生理活性物質 1 重量部に対し、併用薬物を 0.01 ~ 100 重量部用いればよい。

#### 【0071】

上記した本発明の放出制御組成物（裸のマトリックス組成物）および膜被覆型放出制御組成物（以下、両者を包括して「本発明の放出制御組成物」という）を、生理活性物質の放出性が速放性である被覆層で被覆することができる。該生理活性物質は、本発明の放出制御組成物に含有される生理活性物質と同一であっても異なってもよい。異なる場合には、生理活性物質として上記の併用薬物などが好ましく例示される。

かかる構成により、本発明の放出制御組成物に経口投与後初期における速い薬物溶出性を付与することができる。

#### 【0072】

また、本発明の放出制御組成物は、1 種以上の他の放出制御組成物と組み合わせて使用してもよく、その場合、単一剤であってもよいし、互いに独立した複数個の剤であってもよい。ここで、単一剤としては、2 種以上の放出制御組成物が封入された単一のカプセル剤、複数の放出制御部分を有する多層錠などが挙げられる。

#### 【0073】

他の放出制御組成物に含有され、その放出が制御される生理活性物質は、本発明の放出制御組成物に含有される上記のいずれかの化合物と同一であってもよいし、異なってもよい。

他の放出制御組成物に含有される生理活性物質が本発明の放出制御組成物に含有される生理活性物質と異なる場合は、薬効の相加あるいは相乗効果、あるいは副作用軽減等を目的とする合剤となるものが好ましい。作用部位が同じであって

も異なってもよいが同様の薬効を示す生理活性物質の組み合わせ、あるいは生理活性物質の血中安定性を保持するためにもう一方の生理活性物質で失活因子を阻害、競合する組み合わせ、あるいは生理活性物質の代謝を回避、遅延するためにもう一方の生理活性物質で代謝因子を阻害する組み合わせなどが挙げられる。

また、他の放出制御組成物に含有される生理活性物質の放出により、本発明の放出制御組成物に含有される生理活性物質の消化管内での安定化、溶解速度の最適化、吸収率改善などを期待する組み合わせも好ましい。

#### 【0074】

好ましくは、他の放出制御組成物に含有される生理活性物質は酸性条件下で高い水溶解性を示すものであり、具体的には、溶解度（局方1液，37℃）が0.1mg/mL以上、好ましくは0.5mg/mL以上、より好ましくは1mg/mL以上のものである。

より好ましくは、他の放出制御組成物に含有される生理活性物質は、本発明の放出制御組成物に含有される生理活性物質と同一の物質、即ち、上記した式（I）-Aで表される化合物もしくはその塩である。

#### 【0075】

上述の通り、本発明の放出制御組成物は、経口投与後初期の胃付近での溶出に相当する酸性pH（例えば、pH1～3）における生理活性物質の即時溶出が抑制され、且つその後の小腸以後、特に小腸上部～小腸下部での溶出に相当する弱酸性～弱アルカリ性（例えば、pH5～8）において生理活性物質の溶出が長時間持続されている。したがって、他の放出制御組成物が本発明の放出制御組成物に含有される生理活性物質と同一の物質を含有する場合、当該他の放出制御組成物として、例えば、胃～十二指腸付近での即時溶出を実現するための速報性組成物および／または大腸付近での溶出性を向上させるための時限放出型放出制御組成物などを用いることにより、消化管内での一様な薬物溶出・薬物吸収を実現することができる。

すなわち、本発明の放出制御組成物と、本発明の放出制御組成物に含有される生理活性物質と同一の生理活性物質を含有する1種以上の他の放出制御組成物とを組み合わせる本発明の組成物（以下、「本発明の混合放出制御組成物」と

もいう) は、以下の溶出特性を有する。

1) 日本薬局方崩壊試験の第1液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第2法 (パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37℃) において、試験開始 15 分後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が 10 % 未満である

2) 日本薬局方崩壊試験の第2液 900 mL を用いた日本薬局方溶出試験法第2法 (パドル法、パドルの回転数 50 rpm、37℃) において、試験開始 24 時間後における放出制御組成物からの生理活性物質の溶出率が 20 % 以上である

好ましくは、本発明の混合放出制御組成物は、さらに以下の溶出特性を有する

。

また、本発明の混合放出制御組成物は、少なくとも 1 つの他の放出制御組成物中の生理活性物質の放出性が速放性であることが好ましい。ここでの速放性とは、例えば放出制御膜などによる時限放出型の放出制御組成物であって、該膜の崩壊や溶解後に速やかに核中の生理活性物質が溶出する場合をも包含する。したがって、当該他の放出制御組成物は、生理活性物質を含有する核を、pH 依存型または溶解遅延型の水溶解性を示す高分子を含有する被覆層で被覆してなるものであってもよい。pH 依存型または溶解遅延型の水溶解性を示す高分子としては、上記と同様のものを好ましく用いることができるが、例えば、オイドラギット L-100、S-100、FS (商品名、ローム・ファーマ社) などが挙げられる。

。

#### 【0076】

#### 【実施例】

以下に、参考例、比較例、実施例および実験例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、これらは単なる例示であって、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

尚、以下の参考例、比較例および実施例には、生理活性物質として (+) - 6 - (7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 7 - イル) - N - メチル - 2 - ナフタミド (以後、化合物 A と称する) を用いた。

また、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキ

シプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール6000、赤色三二酸化鉄、酸化チタンとしては、第十四改正日本薬局方適合品を用いた。

### 【0077】

#### 比較例 1

化合物A、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPCL-11）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPCL）、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910（TC-5）、ポリエチレングリコール8000、酸化チタン及び三二酸化鉄を下記の量で粉末混合し、約300mgづつを秤量・打錠して100mgの化合物Aを含有する直径約10mmの速放錠（比較製剤1）を得た。

化合物A	100	mg
D-マンニトール	133.5	mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	42	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6.5	mg
ステアリン酸マグネシウム	3	mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	10.416	mg
ポリエチレングリコール8000	2.1	mg
酸化チタン	1.4	mg
三二酸化鉄	0.084	mg

### 【0078】

#### 実施例 1

化合物A約3.2g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（TC-5MW）約6.4gおよびステアリン酸マグネシウム約96mgを粉末混合し、約303mgづつを秤量し、打錠圧2.5ton/cm<sup>2</sup>で直径9mm、7.5Rの形状に打錠した（製剤1）。

### 【0079】

#### 実施例 2

化合物A約3.2g、ポリエチレンオキサイドポリマー（ポリオックスCOAG）約1.28g、ポリエチレングリコール（PEG6000）約5.12gお



よびステアリン酸マグネシウム約 96 mg を粉末混合し、約 303 mg づつを秤量し、打錠圧 2.5 t o n / c m <sup>2</sup> で直径 9 mm、7.5 R の形状に打錠した（製剤 2）。

### 【0080】

#### 実施例 3

化合物 A 約 3.2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトロース 90 SH-4000）約 1.28 g、ポリエチレングリコール（PEG 6000）約 5.12 g およびステアリン酸マグネシウム約 96 mg を粉末混合し、約 303 mg づつを秤量し、打錠圧 2.5 t o n / c m <sup>2</sup> で直径 9 mm、7.5 R の形状に打錠した（製剤 3）。

### 【0081】

#### 実施例 4

比較例 1 および実施例 1～3 で得られた錠剤のコーティングを以下のように実施した。

精製水約 236 g に可塑剤としてポリエチレングリコール 6000 を約 4 g、次いでポリソルベート 80 を約 1.4 g 溶解後、滑沢剤であるタルク約 12 g を均一に分散した。この液にメタクリル酸コポリマーの溶解液であるオイドラギット（Eudragit）L-30D-55（商品名）を約 144 g 添加し、コーティング液とした。次いで、上記製剤調製例 1～4 で得られた錠剤について、ハイコーター（FREUND 社製、HCT-MINI）を用い、給気温度約 70℃、ドラム回転数 30 r p m、スプレー圧約 0.1 M P a、コーティング液注入速度約 1.8 g / m i n の条件で、合計約 300 g の錠剤に対しコーティング液として約 99 g、固形量として約 15 g を約 1 時間かけてコーティングした。コーティング操作による各ロットの 14 錠分の重量増加は以下の様であり、コーティング成分が錠剤表面を被覆していることを確認した。

比較製剤 1 : 4.198 g → 4.543 g（製剤 4）

製 剤 1 : 4.265 g → 4.547 g（製剤 5）

製 剤 2 : 4.213 g → 4.529 g（製剤 6）

製 剤 3 : 4.225 g → 4.530 g（製剤 7）

コーティングされた錠剤の製剤番号を上記の通り製剤 4～7 とした。

### 【0082】

#### 参考例 1

顆粒の調製を以下のように行った。

精製水約 1128 mL に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC-32W) を約 19.2 g 添加分散後、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SL) 約 19.2 g を添加分散した。得られたポリマー分散液に化合物 A を約 120 g 均一に分散させコーティング液とした。核粒子としてセルフィア CP-305 約 72 g に対し、上記で調製した化合物 A 含有コーティング液をコーティング装置 (SPIR-A-FLOW) を用いて約 1126 g をコーティングした。コーティング条件は、INLET 温度を約 60℃、スプレー圧を約 1 kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air 目盛 100、BED 圧を約 250 mmHg、ローター回転数を約 300 rpm、スプレー注入速度を約 2～8 g/分、スプレー位置を下部とした。コーティング操作終了後 1000 μm の篩で篩過し、通過した顆粒を更に 500 μm の篩で篩過して篩上に残った顆粒について回収し、約 24 時間 40℃ で真空乾燥した。乾燥後得られた顆粒 (参考製剤 1) の重量は約 170 g で、化合物 A の含量は顆粒の約 44.8 重量%であった。

### 【0083】

#### 実施例 5

参考例 1 で得られた顆粒のコーティングを以下のように行った。

エタノール約 388.8 g と精製水約 43.2 mL との混液にクエン酸トリエチルを約 3 g 溶解後、親水性高分子であるオイドラギット S-100 を約 30 g 溶解した。得られたポリマー溶液にタルクを約 15 g 均一に分散させコーティング液とした。参考例 1 で得られた化合物 A 含有顆粒 (参考製剤 1) 約 70 g に対し、上記で調製した親水性高分子含有コーティング液をコーティング装置 (SPIR-A-FLOW) を用いて約 331 g をコーティングした。コーティング条件は、INLET 温度を約 40℃、スプレー圧を約 1 kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air 目盛 100、BED 圧を約 250 mmHg、ローター回転数を約 150 rpm、スプレー注入速度を約 2～3 g/分、スプレー位置を下部とし

た。コーティング操作終了後1000 $\mu$ mの篩で篩過し、通過した顆粒を更に500 $\mu$ mの篩で篩過して篩上に残った顆粒について回収し、約24時間40℃で真空乾燥した。乾燥後得られた顆粒（製剤8）の重量は約97gで、薬物含量は顆粒の約32.8重量%であった。

#### 【0084】

##### 実施例6

参考例1で得られた顆粒のコーティングを以下のように行った。

エタノール約388.8gと精製水約43.2mLとの混液にクエン酸トリエチルを約3g溶解後、親水性高分子であるオイドラギットL-100を約30g溶解した。得られたポリマー溶液にタルクを約15g均一に分散させコーティング液とした。参考例1で得られた化合物A含有顆粒（参考製剤1）約70gに対し、上記で調製した親水性高分子含有コーティング液をコーティング装置（SPIR-A-FLOW）を用いて約331gをコーティングした。コーティング条件は、INLET温度を約40℃、スプレー圧を約1kgf/cm<sup>2</sup>、exhaust air 目盛85-97、BED圧を約250mmHg、ローター回転数を約150rpm、スプレー注入速度を約2~3g/分、スプレー位置を下部とした。コーティング操作終了後1000 $\mu$ mの篩で篩過し、通過した顆粒を更に500 $\mu$ mの篩で篩過して篩上に残った顆粒について回収し、約24時間40℃で真空乾燥した。乾燥後得られた顆粒（製剤9）の重量は約101gで、薬物含量は顆粒の約33.5重量%であった。

#### 【0085】

##### 実施例7

参考例1、実施例5および6で得られた顆粒について、化合物A含量が100mgとなるように参考製剤1/製剤8/製剤9の混合比を1/6/3（化合物A量として）となるように混合し、1号カプセルに封入し、製剤10を得た。

#### 【0086】

##### 実施例8

実施例5および6で得られた顆粒について、化合物A含量が50mgとなるように製剤8/製剤9の混合比を3/1（化合物A量として）となるように混合し

、3号カプセルに封入し、製剤11を得た。

#### 【0087】

##### 実施例9

化合物A約3g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトロース60SH-4000）約600mg、ポリエチレングリコール（PEG6000）約3.3g、クエン酸約1.5g、マンニトール約600mgおよびステアリン酸マグネシウム約90mgを粉末混合し、約303mgづつを秤量し、打錠圧2.5ton/cm<sup>2</sup>で直径9mm、7.5Rの形状に打錠し、製剤12を得た。

#### 【0088】

##### 実施例10

実施例9で得られた錠剤のコーティングを以下のように実施した。

精製水約147gに可塑剤としてポリエチレングリコール6000を約2.5g、次いでポリソルベート80を約0.9g溶解後、滑沢剤であるタルク約7.5gを均一に分散した。この液にメタクリル酸コポリマーの溶解液であるオイドラギット（Eudragit）L-30D-55（商品名）を約90g添加し、コーティング液とした。次いで、上記製剤調製例7で得られた錠剤について、ハイコーター（FREUND社製、HCT-MINI）を用い、給気温度約70℃、ドラム回転数30rpm、スプレー圧約0.1MPa、コーティング液注入速度約1.8g/minの条件で、合計約300gの錠剤に対しコーティング液として約80g、固形量として約12.2gを約44分かけてコーティングした。コーティング操作による10錠分の重量増加は、約3.047gから約3.289gになり、コーティング成分が錠剤表面を被覆していることを確認し、製剤13とした。

#### 【0089】

##### 実施例11

実施例9で得られた錠剤のコーティングを以下のように実施した。

精製水約81gに可塑剤としてクエン酸トリエチルを約3.6gを溶解し、次いで滑沢剤であるタルク約5.4gを均一に分散した。この液にアミノアルキルメタアクリレートコポリマーの溶解液であるオイドラギット（Eudragit

) RL-30D (商品名) および RS-30D (商品名) をそれぞれ約 30 g 添加し、コーティング液とした。次いで、上記製剤調製例 7 で得られた錠剤について、ハイコーター (FREUND 社製、HCT-MINI) を用い、給気温度約 50℃、ドラム回転数 30 rpm、スプレー圧約 0.1 MPa、コーティング液注入速度約 1.8 g/min の条件で、合計約 300 g の錠剤に対しコーティング液として約 60 g、固形量として約 10.8 g を約 33 分かけてコーティングした。コーティング操作による 10 錠分の重量増加は、約 3.042 g から約 3.228 g になり、コーティング成分が錠剤表面を被覆していることを確認し、製剤 14 とした。

#### 【0090】

##### 実験例 1

実施例 4 で得られたコーティング錠剤 (製剤 4) をビーグル犬 (雄、体重約 10 kg) に経口投与し、その後の化合物 A の血漿中濃度推移を調べた。比較として、比較例 1 で得られた錠剤 (比較製剤 1) を同様にビーグル犬に経口投与し、その後の化合物 A の血漿中濃度推移を調べた。その結果を図 1 に示す。

図 1 に示すように、本発明の徐放性組成物により生理活性成分 (化合物 A) の血中濃度持続性が得られた。

#### 【0091】

##### 実験例 2

実施例 4 で得られたコーティング錠剤 (製剤 5 ~ 7) をビーグル犬 (雄、体重約 10 kg) に経口投与し、その後の化合物 A の血漿中濃度推移を調べた。その結果を図 2 に示す。

図 2 に示すように、本発明の徐放性組成物により生理活性成分 (化合物 A) の血中濃度持続性が得られた。

#### 【0092】

##### 実験例 3

実施例 7 で得られたカプセル剤 (製剤 10) をビーグル犬 (雄、体重約 10 kg) に経口投与し、その後の化合物 A の血漿中濃度推移を調べた。その結果を図 3 に示す。

図3に示すように、本発明の徐放性組成物によりより生理活性成分（化合物A）の血中濃度持続性が得られた。

#### 【0093】

##### 実験例4

実施例8で得られたカプセル剤（製剤11）をカニクイザル（雄、体重約4kg）に経口投与し、その後の化合物Aの血漿中濃度推移を調べた。その結果を図4に示す。

図4に示すように、本発明の徐放性組成物によりより生理活性成分（化合物A）の血中濃度持続性が得られた。

#### 【0094】

##### 実験例5

実施例10および11で得られたコーティング錠剤（製剤13、14）をビーグル犬（雄、体重約10kg）に経口投与し、その後の化合物Aの血漿中濃度推移を調べた。その結果を図5に示す。

図5に示すように、本発明の徐放性組成物により生理活性成分（化合物A）の血中濃度持続性が得られた。

#### 【0095】

##### 【発明の効果】

本発明によれば、血中濃度持続性が顕著に改善された、ステロイドC<sub>17,20</sub>リアーゼ阻害活性を有するイミダゾール誘導体の経口投与用放出制御組成物が提供される。

##### 【図面の簡単な説明】

##### 【図1】

本発明の膜被覆型放出制御組成物および被覆層を有しない速放錠の、イヌ経口投与後の生理活性物質の血漿中濃度の経時変化を示す図である。

##### 【図2】

異なる親水性高分子を含有する核を有する3種の本発明の膜被覆型放出制御組成物の、イヌ経口投与後の生理活性物質の血漿中濃度の経時変化を示す図である。

。

## 【図 3】

本発明の混合放出制御組成物のイヌ経口投与後の生理活性物質の血漿中濃度の経時変化を示す図である。

## 【図 4】

本発明の混合放出制御組成物のサル経口投与後の生理活性物質の血漿中濃度の経時変化を示す図である。

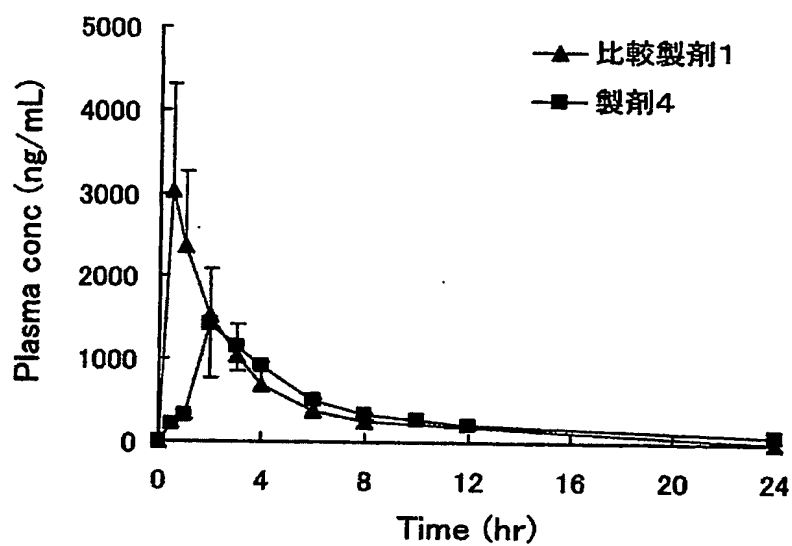
## 【図 5】

本発明の混合放出制御組成物のイヌ経口投与後の生理活性物質の血漿中濃度の経時変化を示す図である。

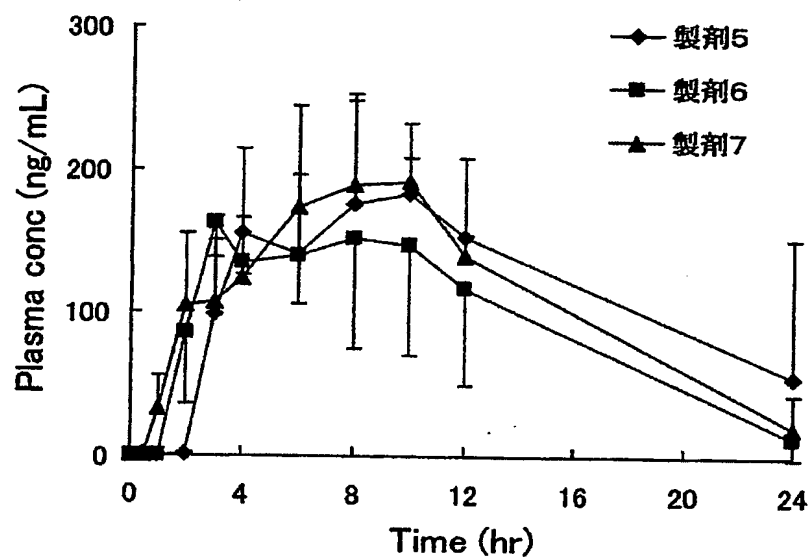
【書類名】

図面

【図 1】

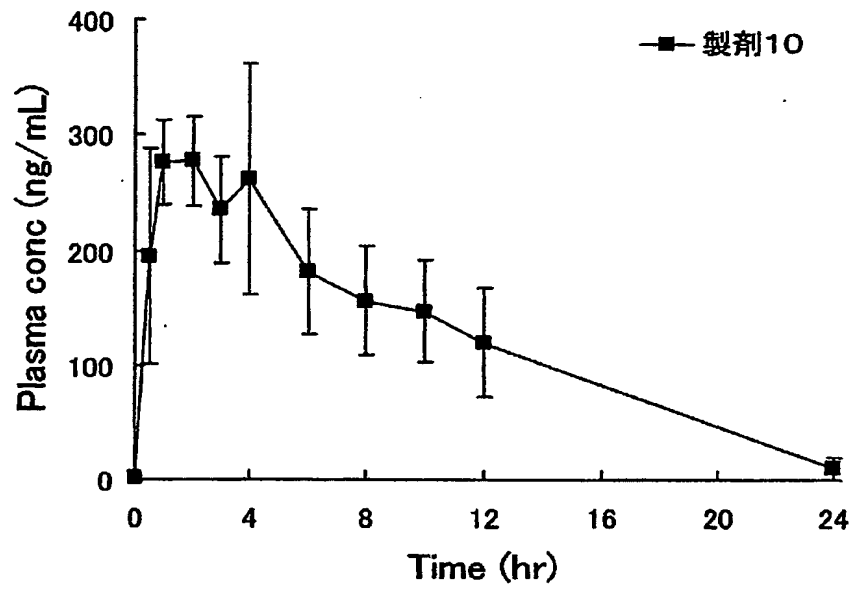


【図 2】

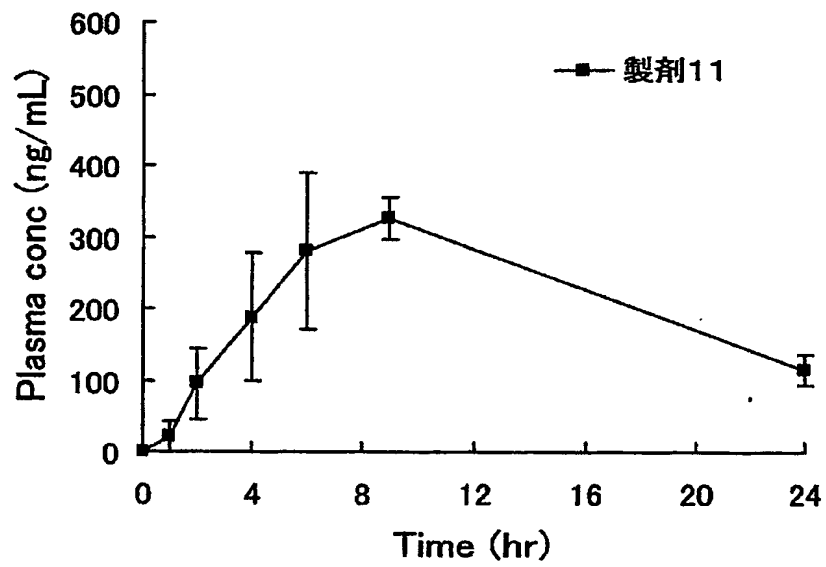




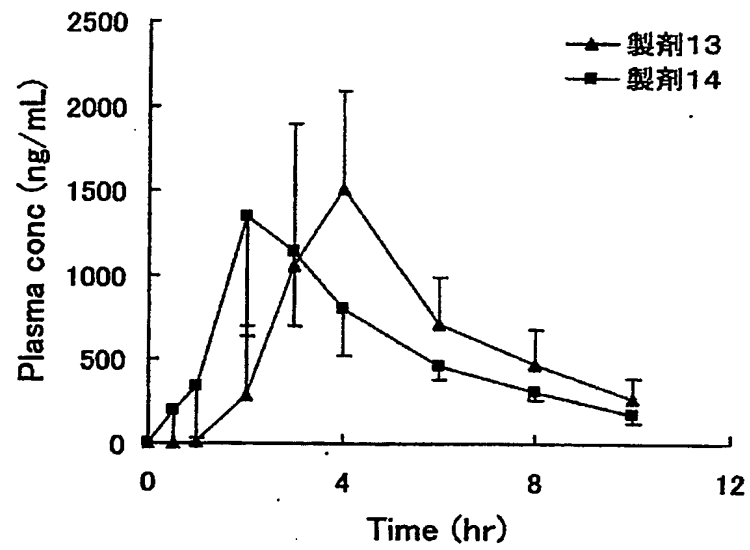
【図3】



【図4】



【図 5】



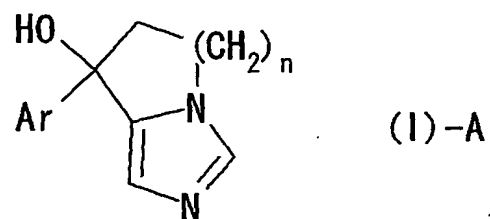
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 血中濃度持続性が顕著に改善された、ステロイドC<sub>17,20</sub>リアーゼ阻害活性を有するイミダゾール誘導体の経口投与用放出制御組成物の提供。

【解決手段】 式：

【化1】



(式中、nは1ないし3の整数を示し、Arは置換基を有していてもよい芳香環を示す。) で表される化合物もしくはその塩である生理活性物質と、親水性高分子とを含有する経口投与用放出制御組成物、または該生理活性物質を含有する核を、高分子を含有する被覆層で被覆してなる経口投与用放出制御組成物。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 0 7 2 8 5 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 9 3 4 ]

1. 変更年月日

1 9 9 2 年 1 月 2 2 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

氏 名

武田薬品工業株式会社